

Ueber die Wirkung des Kohlenoxyds auf den Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes.

Von
T. Saiki und G. Wakayama.

Aus dem medicinisch-chemischen Institut der Universität zu Kyoto.)
(Der Redaction zugegangen am 4. October 1901.)

Durch eingehende Untersuchungen von Araki¹⁾ wurde mit Sicherheit erwiesen, dass bei CO-Vergiftung die Alkalescenz des Blutes von Kaninchen eine erhebliche Abnahme erfährt. Als Erklärung dieser Thatsache hat Araki eine vermehrte Bildung von Milchsäure, welche er stets bei den mit CO vergifteten Kaninchen gefunden hat, angenommen. Da die Kohlensäure des Blutes zum grossen Theile an Alkalien gebunden ist und da der CO₂-Gehalt im Blute mit abnehmender Alkalescenz desselben abnimmt, ist stets zu erwarten, dass durch das Kohlenoxyd eine Verarmung des Blutes an Kohlensäure, wenigstens bei Kaninchen, bewirkt werden könnte.

Es fehlt nicht an Beobachtungen, welche dafür sprechen, dass die Verminderung der Kohlensäure im Blute auf die Neutralisation desselben zu beziehen ist. So ist es bekanntlich Walter²⁾ gelungen, an Kaninchen durch Salzsäurezufuhr eine tödtliche Alkalienentziehung herbeizuführen und gleichzeitig den CO₂-Gehalt des Blutes auf 2,07 Volumprocent herabzusetzen. Dass die gleiche Wirkung den im Organismus entstandenen organischen Säuren zukommt, geht aus der Untersuchung von H. Meyer³⁾ hervor. Meyer hat zwei Hunde

1) Araki, Diese Zeitschrift, Bd. XIX, S. 422.

2) Walter, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 7, S. 148.

3) Meyer, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 17, S. 314.

mit arsenigsaurem Natron vergiftet und dabei gefunden, dass im Blute, welches direkt aus der Carotis aufgefangen war und einen niedrigen Gehalt an Kohlensäure zeigte, Gährungsmilchsäure in reichlicher Menge vorhanden war, während das von ihm untersuchte normale Hundeblood dieselbe nicht in nachweisbarer Menge enthielt. Wenn es auch nach Versuchen von Gaglio¹⁾ und Berlinerblau²⁾ nicht mehr zu bezweifeln ist, dass die Fleischmilchsäure ein normaler Bestandtheil des Hundebloodes ist, steht doch fest, dass die bei Aschenvergiftung beobachtete Abnahme der Kohlensäure im Blute mindestens zum Theil durch die vermehrte Bildung von Fleischmilchsäure bedingt war. Dementsprechend hat V. Harley³⁾ gezeigt, dass die Milchsäure im Blute der Hunde nach Zuckereinjection merklich zunimmt und in Folge dessen die Kohlensäuremenge desselben stark erniedrigt ist.

Ausser dem bisher Besprochenen sind in dieser Hinsicht noch Beobachtungen zu beachten, welche beim Diabetes mellitus und beim Fieber gemacht worden sind.

Minkowski⁴⁾ hat gefunden, dass in dem comatösen Stadium des Diabetes die Alkalien des Bloodes zum grossen Theile durch β -Oxybuttersäure neutralisirt sind und demgemäss eine sehr starke Verminderung der Kohlensäure in demselben sich nachweisen lässt. Er hat ferner⁵⁾ den Nachweis erbracht, dass das septische Fieber — gleichgültig, auf welche Weise es erzeugt wird — stets eine Abnahme des Kohlensäuregehaltes im arteriellen Blute verursacht und zwar stärker bei Kaninchen, als bei Hunden. Da der Stoffwechsel bei fiebernden Thieren eine gewisse Aehnlichkeit mit demjenigen bei Fleischnahrung hat, und da die Abnahme

1) Gaglio, Archiv f. Physiol. u. Anatom., 1886, S. 400.

2) Berlinerblau, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 23, S. 333.

3) V. Harley, Archiv f. Physiol. u. Anatom., 1894, S. 451.

4) Minkowski, citirt nach Hammarsten, Lehrb. d. physiol. Chemie, 1899, S. 209.

5) Minkowski, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 19, S. 209.

der Kohlensäure im Blute nicht immer proportional ist dem Grade der Temperatursteigerung, glaubt Minkowski annehmen zu dürfen, dass »das Sinken des Kohlensäuregehaltes resp. die Verminderung der Alkaleszenz im Blute beim septischen Fieber nicht als eine Folge der febrilen Ueberhitzung betrachtet werden kann«, sondern dass dies auf die Neutralisation des Blutes durch saure Stoffwechselprodukte zu beziehen ist. Diese Annahme gewinnt um so mehr an Wahrscheinlichkeit, als die Versuche von Witkowski¹⁾ ergeben haben, dass die sowohl durch den Wärmestich, als auch die durch Ueberhitzung im Wärmekasten künstlich bewirkten Steigerungen der Körpertemperatur des Kaninchens an sich keinen Einfluss auf den Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes ausüben.

Die nachstehenden Untersuchungen sind zu dem Zwecke unternommen worden, die folgenden Fragen zu entscheiden: Ob überhaupt bei der CO-Vergiftung eine Abnahme des Kohlensäuregehaltes im Blute stattfindet? Ob die Abnahme der Kohlensäuremenge des Blutes durch die Vermehrung der Milchsäure in demselben zu erklären ist?

Die Versuche wurden theils an den mit Tofukara ernährten Kaninchen, theils an Hunden, die mit Fleisch gefüttert wurden, angestellt.

Die Entgasung erfolgte in einer Pflüger'schen Pumpe. Das Blut wurde immer direkt aus der Carotis in dem leergepumpten Recipienten aufgefangen, durch Schütteln defibrinirt und gewogen. Das Volumen des zur Auspumpung gelangenden Blutes wurde nach der Angabe von Walter²⁾ berechnet. Die Kohlensäure und der Sauerstoff wurden durch Absorption mit 7 Procent Natronlauge und Pyrogallussäure bestimmt: die Volumina der Gase wurden auf 0° und 760 mm. Hg Druck reducirt.

Die mitunter beobachteten zu hohen Werthe des Stick-

1) Witkowski, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 28, S. 280.

2) Walter, a. a. O.

stoffs sind zum Theile der Beimischung von atmosphärischer Luft zuzuschreiben, welche beim Auffangen des Blutes in den Recipienten der Quecksilberpumpe eintrat. Bei dieser geringfügigen Beimischung der Luft erleiden aber die Kohlensäuremengen keine nennenswerthe Veränderung.

Bezüglich der Darstellung der Milchsäure aus dem Blute verfahren wir nach Vorschrift von Saito.¹⁾ Auch wurde die Vergiftung der Thiere mit CO nach Angabe von Saito ausgeführt.

Versuche an Kaninchen.

1. Versuch.

17. April 1901. Ein Kaninchen von 2433 g Körpergewicht wurde 4,48 Stunden lang mit CO vergiftet. Zur Analyse wurden 40,04 cem. Blut aus der Carotis entnommen.

Die Analyse ergab:

Gesammtgase	7,19 cem.
Nach Absorption der CO ₂	2,43 "

Demnach:

Gesammtgase =	17,79 Vol. %
CO ₂ =	11,78 "

2. Versuch.

19. April 1901. Ein Kaninchen von 1857 g Körpergewicht wurde mit CO vergiftet und 6 1/5 Stunden in der Vergiftung erhalten. Es wurden nun 36,72 cem. Blut aus der Carotis entnommen. Hierzu gefunden:

Gesammtgase	6,15 cem.
Nach Absorption der CO ₂	2,75 "
Nach Absorption des O	1,01 "

Demnach:

Gesammtgase =	16,76 Vol. %
CO ₂ =	9,26 "
O =	4,74 "
N + (CO?) =	2,76 "

¹⁾ Saito und Katsuyama. Diese Zeitschrift, Bd. 32, S. 217.

3. Versuch.

21. April 1901. Ein Kaninchen von 1800 g Körpergewicht wurde $4\frac{1}{2}$ Stunden mit CO vergiftet. Es wurden 15,27 ccm. Blut aus der Carotis zur Entgasung verwendet. Hierin gefunden:

Gesamtgase	2,42 ccm.
Nach Absorption der CO_2	0,76

Demnach:

Gesamtgase =	15,90 Vol. %
CO_2 =	10,86

4. Versuch.

14. Mai 1901. Ein Kaninchen von 1727 g Körpergewicht wurde $5\frac{1}{2}$ Stunden mit CO vergiftet. Aus der Carotis wurden 14,24 ccm. Blut entnommen und darin gefunden:

Gesamtgase	2,41 ccm.
Nach Absorption der CO_2	1,18
Nach Absorption des O	0,38

Demnach:

Gesamtgase =	16,92 Vol. %
CO_2 =	8,63
O =	5,62
N + (CO?) =	2,67

Gleich nach der Entnahme der für die Gasanalyse nöthigen Blutmenge wurden 28 g Blut direkt aus der Carotis in ein mit dem bestimmten Quantum des Alkohols gefülltes Gefäß aufgefangen und auf Milchsäure verarbeitet. Es wurden erhalten: 0,1122 g H_2O -freies Zinksalz = 0,2967 % Milchsäure.

5. Versuch.

26. Mai 1901. Ein Kaninchen von 2525 g Körpergewicht wurde mit CO vergiftet und 5 Stunden lang in Vergiftung erhalten. Zur Analyse wurden 21,52 ccm. Blut aus der Carotis entnommen.

Die Analyse ergab:

Gesamtgase	3,14 ccm.
Nach Absorption der CO_2	2,02
Nach Absorption des O	0,38

Demnach:

Gesammitgase =	14,59 Vol. %
CO ₂ =	5,21
O =	7,62
N + (CO?) =	1,76

6. Versuch.

27. Mai 1901. Ein Kaninchen von 1924 g Körpergewicht wurde 4 1/2 Stunden mit CO vergiftet. 27,94 ccm. Blut wurden zur Analyse aus der Carotis entnommen.

Hierin gefunden:

Gesammitgase	4,08 ccm.
Nach Absorption der CO ₂	2,06
Nach Absorption des O	0,51

Demnach:

Gesammitgase =	14,60 Vol. %
CO ₂ =	7,23
O =	5,55
N + (CO?) =	1,82

Unmittelbar nach der Entnahme der für die Gasanalyse erforderlichen Blutportion wurden 53 g Blut aus der Carotis in Alkohol aufgefangen und auf Milchsäure verarbeitet. Es wurden gefunden: 0,1091 g wasserfreies Zinksalz, entsprechend 0,1524% Milchsäure.

Zur Analyse wurden die gewonnenen Zinksalzportionen vereinigt und durch Umkrystallisation gereinigt.

0,2131 g Zinksalz verloren bei 110° C. 0,0264 g H₂O, entsprechend 12,38% H₂O.

0,1867 g wasserfreies Zinksalz in siedendem Wasser gelöst, mit Natriumcarbonat gefällt, gaben nach dem Glühen des ZnCO₃ 0,0619 g ZnO = 26,56% Zn.

Walter¹⁾ fand bei den an normalen Kaninchen angestellten Blutgasanalysen 25,82% CO₂ und 11,06% O. Nach den Analysen von Meyer²⁾ waren im arteriellen Blute des Kaninchens 27,5% CO₂ und 12,7% O enthalten. Die mitt-

¹⁾ Walter, a. a. O.

²⁾ Meyer, a. a. O.

leren Werthe von Thomas¹⁾ beim normalen Kaninchen waren 28,75% für CO₂ und 15,18% für O.

Wir fanden bei der Analyse des normalen Kaninchenblutes 30,80% CO₂ und 12,64% O.

Vergleicht man diese Zahlen mit den in den geschilderten Versuchen erhaltenen Werthen, so ist unverkennbar, dass unter dem Einfluss des Kohlenoxyds der Gehalt der Kohlensäure und des Sauerstoffs ausserordentlich tief gesunken ist.

Zur bequemerem Uebersicht tragen wir die Werthe des CO₂-Gehaltes im Blute normaler und mit CO vergifteter Kaninchen in folgende Tabelle ein.

Tabelle I.

Versuchsnummer	Gesamtgase in Vol. %	CO ₂ in Vol. %	O in Vol. %	N in Vol. %	Bemerkungen
		30,80	12,64	—	beim normalen Kaninchen.
1	17,79	11,78	—	—	4,48 St. mit CO vergiftet.
2	16,76	9,26	4,74	2,76 ?	6 ¹ / ₅ St. mit CO vergiftet.
3	15,90	10,86	—	—	4 ¹ / ₂ St. mit CO vergiftet.
4	16,92	8,63	5,62	2,67 ?	5 ¹ / ₂ St. mit CO vergiftet.
5	14,59	5,21	7,62	1,76 ?	5 St. mit CO vergiftet.
6	14,60	7,22	5,54	1,82 ?	4 ¹ / ₂ St. mit CO vergiftet.

Ausser der Herabsetzung der Kohlensäure ist bei der CO-Vergiftung auch eine Zunahme des Milchsäuregehaltes im Blute beobachtet worden. Wir fanden nämlich im 4. Versuche 0,2967% und im 6. Versuche 0,1524% Milchsäure, also 2—4 Mal so viel Milchsäure als beim normalen Kaninchen.

Wenn nun die Verminderung der Kohlensäure im Blute bei der CO-Vergiftung als Folge der vermehrten Bildung von Milchsäure, also als Säurewirkung zu betrachten ist, so darf dieselbe beim Hunde keine so erhebliche sein wie beim Kaninchen: denn bei Carnivoren verlässt die eingeführte Säure

1) Thomas, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 41, S. 1.

als Ammoniumsalz den Körper, während bei Herbivoren die Säurezufuhr stets den tödtlichen Alkaliverlust zur Folge hat. Zur Entscheidung dieser Frage haben wir einige Versuche an Hunden angestellt, welche im Folgenden mitgetheilt werden mögen.

Versuche an Hunden.

Gréhant¹⁾ hat versucht, die Geschwindigkeit der Absorption von Kohlenoxyd im Blute zu ermitteln. Er hat die Schnauze des Hundes in eine gut verschliessende Kappe eingefügt und die letztere durch einen Kautschukschlauch mit einer tubulirten Glasglocke verbunden, in welcher sich eine Mischung von 9 l atmosphärischer Luft und 1 l Kohlenoxyd befand. Nachdem der Hund 55—80 Secunden jene Gas-mischung geathmet hatte, wurden 50 ccm. Blut aus der Carotis in den leergepumpten Recipienten der Quecksilberpumpe eingeleitet und die Gase nach der von ihm ausgearbeiteten Methode analysirt. Er fand hierbei:

in 100 ccm. arteriellen Blutes

CO ₂	42.4
N	1.7
O	6.4
CO	15.0

Diese Versuche geben leider keinen Aufschluss über die Wirkung des Kohlenoxyds auf die Zusammensetzung der Blutgase: denn die Vergiftung hatte zu kurze Zeit gedauert, um die Veränderung des Stoffwechsels herbeizuführen. Hätte Gréhant die Vergiftung der Hunde weiter getrieben, so hätte er vielleicht eine Herabsetzung des Kohlensäuregehaltes beobachtet, wie wir bei unseren Versuchen.

7. Versuch.

6. Juli 1901. Ein Hund von 6400 g Körpergewicht wurde mit CO vergiftet und 4¹/₄ Stunden in der Vergiftung erhalten. Zur Gasanalyse wurden 49,18 ccm. Blut aus der Carotis entnommen und darin gefunden:

¹⁾ Gréhant, Compt. rend., T. LXX, p. 1184.

Gesammitgase	3,58 ccm.
Nach Absorption der CO_2	1,95
Nach Absorption des O	0,96

Demnach:

Gesammitgase =	7,28 Vol. %
CO_2 =	3,32
O =	2,01
N + (CO?) =	1,95

Nach der Entziehung der für die Gasanalyse bestimmten Blutmengen wurden 149,915 g Blut in Alkohol aufgefangen und auf Milchsäure bearbeitet. Es wurden gefunden: 0,208 g Zinksalz — 0,1027 % Milchsäure.

8. Versuch.

8. Juli 1901. Ein Hund von 13000 g Körpergewicht wurde $4\frac{1}{2}$ Stunden lang mit CO vergiftet. Zur Gasanalyse wurden 31,93 ccm. Blut aus der Carotis entnommen und darin gefunden:

Gesammitgase	7,72 ccm.
Nach Absorption der CO_2	2,42
Nach Absorption des O	0,44

Demnach:

Gesammitgase =	24,17 Vol. %
CO_2 =	16,59
O =	6,20
N + (CO?) =	1,38

9. Versuch.

11. Juli. Ein Hund von 8750 g Körpergewicht wurde $3\frac{3}{4}$ Stunden lang mit CO vergiftet. Zur Gasanalyse wurden 19,14 ccm. Blut aus der Carotis entzogen und darin gefunden:

Gesammitgase	5,00 ccm.
Nach Absorption der CO_2	1,80
Nach Absorption des O	0,60

Demnach:

Gesammitgase =	26,14 Vol. %
CO_2 =	16,75
O =	6,26
N + (CO?) =	3,13

Nach der Entziehung der für die Gasanalyse nöthigen Blutmengen wurden 85,31 g Blut aus der Carotis in Alkohol aufgefangen und auf Milchsäure bearbeitet. Es wurden gefunden: 0,0881 g wasserfreies Zinksalz = 0,0764% Milchsäure.

Zur Analyse wurden die dargestellten Zinksalze vereinigt und durch Umkrystallisation aus heissem Wasser unter Zusatz von Thierkohle gereinigt.

0,1452 g Zinksalz verloren bei 110° C. 0,0191 g H₂O, entsprechend 13,15% H₂O.

0,1261 g wasserfreies Zinksalz gaben 0,0422 g ZnO = 26,80% Zn.

Die folgende Tabelle gewährt eine Uebersicht der obengeschilderten Versuche.

Tabelle II.

Ver- suchs- nummer	Gesamt- gase in Vol. %	CO ₂ in Vol. %	O in Vol. %	N in Vol. %	Bemerkungen
—	—	30,00—40,00	20,00	—	Normales Hundeblood ¹⁾
7	7,28	3,32	2,01	1,95	4 ¹ / ₄ Stunden mit CO vergiftet
8	24,17	16,59	6,20	1,38	4 ¹ / ₂
9	26,14	16,75	6,26	3,13	3 ³ / ₄

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, zeigen alle Versuche übereinstimmend das Sinken des Kohlensäure- und Sauerstoffgehalts im Blute bei der Kohlenoxydvergiftung. Sieht man aber vom 1. Versuche ab, so erscheint die Verminderung der Kohlensäure nicht so bedeutend, wie bei Kaninchen, ein Befund, welcher mit der Annahme der Säureintoxication in Einklang steht.

Im 7. und 9. Versuche haben wir eine geringe Erhöhung des Milchsäuregehaltes im Blute constatiren können. Diese Thatsache reicht indess nicht aus, um die starke Abnahme der Kohlensäure zu erklären.

Ausser dem Milchsäuregehalt lassen sich noch andere Gründe für die Erniedrigung des Kohlensäuregehalts im Blute anführen.

¹⁾ Hammarsten, Lehrb. d. physiol. Chem., Wiesbaden 1899, S. 546.

Thomas¹⁾ unterzog die Wirkung einiger narkotischer Stoffe auf die Blutgase der Untersuchung und gelangte zu folgendem Schluss: »Bei der acuten Alkoholintoxication werden sowohl die CO_2 als auch die durch Titration zu bestimmende Alkaleszenz herabgesetzt, zum Theil bis auf die Hälfte: der Grund liegt in der Vermehrung der flüchtigen Fettsäuren, welche momentan die CO_2 des Blutes verdrängen.« Vor Kurzem haben Münzer und Loewy²⁾ bedeutsame Versuche angestellt, um die experimentelle Säurevergiftung aufzuklären. Sie haben nämlich Kaninchen viermal mit Salzsäure, einmal mit Phosphor vergiftet und dabei gefunden, dass sowohl durch Salzsäure als durch Phosphor die Bindungsfähigkeit des Blutes für Kohlensäure wirklich in hohem Maasse herabgesetzt ist, während die durch Titration bestimmte Alkaleszenz des Blutes nur eine mässige Verminderung erleidet. Aus diesen Versuchen lässt sich folgern, dass die Abnahme der Blutkohlensäure nicht immer auf die Neutralisation des Blutes zu beziehen ist. Endlich möchten wir erwähnen, dass es schon längst A. Ewald gelungen ist, durch energische Ventilation der Lunge eine erhebliche Herabsetzung der Kohlensäure im Blute herbeizuführen.

Zieht man die erwähnten Thatsachen in Erwägung, so ist sehr wahrscheinlich, dass ausser der Säurewirkung noch ein anderer Grund für die Abnahme der Blutkohlensäure bei der CO-Vergiftung gegeben wäre. Ob dieser Grund in der verminderten Produktion der Kohlensäure liegt, ob er in ausgiebiger Ventilation der Lunge zu suchen ist, muss durch weitere Untersuchung entschieden werden.

Im Anschluss an die obigen Untersuchungen haben wir einige Versuche mit Amylnitrit ausgeführt. Es mag uns gestattet sein, die Resultate jener Versuche hier kurz mitzuthellen.

10. Versuch.

Ein Kaninchen von 2024 g Körpergewicht erhielt 0,7 cem. Amylnitrit unter die Haut eingespritzt. 4 Stunden nach der

1) Thomas. Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 41, S. 1.

2) Loewy u. Münzer. Arch. f. Physiol. u. Anat., 1901, S. 81.

Injection wurden 19,99 ccm. Blut aus der Carotis entnommen und darin gefunden:

Gesammtgase 4,60 ccm.
 Nach Absorption der CO₂ 2,11

Demnach:

Gesammtgase = 23,01 Vol. %
 CO₂ = 12,46

11. Versuch.

Einem 2337 g schweren Kaninchen wurden 0,7 ccm. Amylnitrit subcutan injicirt. 4 Stunden nach der Injection wurden 21,69 ccm. Blut aus der Carotis entnommen.

Die Analyse ergab:

Gesammtgase 5,28 ccm.
 Nach Absorption der CO₂ 2,60
 Nach Absorption des O 0,80

Demnach:

Gesammtgase = 24,34 Vol. %
 CO₂ = 12,31
 O = 8,25
 N + Fehler = 3,73

Die angeführten Versuche lehren, dass das Amylnitrit den gleichen Einfluss auf den Kohlensäuregehalt des Blutes ausübt wie das Kohlenoxyd. Warum bei der Amylnitritvergiftung stets die Abnahme der Blutkohlensäure zu Stande kommt, darüber lässt sich vorläufig nichts Sicheres sagen.

Kyoto, den 10. August 1901.